

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931 - 1932 — N° 42

Travail du Laboratoire de Médecine
Expérimentale et Comparée et de Bactériologie

Effets de l'ergostérine irradiée associée à la radiothérapie sur la tuberculose du cobaye

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Raymond VIDAILHET

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 31 Août 1907, à Ilhet (Hautes-Pyrénées)



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46
LYON

1931

**Effets de l'ergostérine irradiée
associée à la radiothérapie
sur la tuberculose du cobaye**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931 - 1932 - N° 42

Travail du Laboratoire de Médecine
Expérimentale et Comparée et de Bactériologie

Effets de l'ergostérine irradiée associée à la radiothérapie sur la tuberculose du cobaye

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Raymond VIDAILHET

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 31 Août 1907, à Ilhet (Hautes-Pyrénées)



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46
LYON

1931

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique.	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales	LERICHE.
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée, et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	X
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

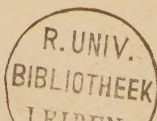
MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	ROCHET (Ph.)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	WERTHEIMER	CIBERT
RHENTER	DUMAS	GATE	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	BERNHEIM	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	POLLOSSON	REBATTU Ch.
	MARTIN (J.)		

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. ARLOING, *Président* ; THEVENOT Lucien, *Assesseur*

MM. DUFOURT et MORÉNAS, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MERE

A MON PERE

A MES SŒURS

A MON FRERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND ARLOING

Nous lui devons le sujet de ce travail, nous n'oublierons jamais la bienveillance avec laquelle ce Maître nous a toujours accueilli. Qu'il veuille bien être assuré de notre profonde reconnaissance pour ses conseils, sa sollicitude, et pour le grand honneur qu'il nous fait en présidant notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLUZET

Nous ne saurions trop le remercier de l'obligeance extrême avec laquelle il nous a reçu dans son laboratoire, et mis à notre disposition sa savante expérience et ses conseils éclairés. Qu'il soit bien assuré, lui aussi, de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JOSSERAND

Il a bien voulu nous guider dans ce travail et ne nous a ménagé ni son temps, ni ses conseils pour nous permettre de le mener à bien. Nous tenons à le remercier de la grande bonté et de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant toute la durée de notre séjour dans le laboratoire de Médecine Expérimentale.

A MES JUGES

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DES HOPITAUX MILITAIRES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Introduction

La majorité des cliniciens admet aujourd'hui que, à des doses parfaitement tolérées, l'ergostérol irradié déclenche une accumulation de calcium dans les os rachitiques. Si l'on augmente les doses, on arrive à produire chez l'animal des processus de calcification des vaisseaux, de la musculature du tube digestif. La pathogénie de ces faits a été très bien précisée par de nombreux auteurs : Pfannenstiel, Kreitmair, Reyher, Demole et Levaditi.

Monsieur Levaditi constata que, sous l'influence de l'ergostérol irradié, le calcium se déposait aussi dans les foyers inflammatoires ; il eut alors l'idée de fixer le calcium sur les foyers tuberculeux à l'aide de la vitamine D. Ses travaux furent suivis de succès et repris par de nombreux auteurs.

Nous avons recherché, sur les conseils de Monsieur le Professeur Arloing et de Monsieur le Docteur Jossérand, si l'action de l'ergostérine irradiée ne pourrait changer les résultats obtenus par la radiothérapie dans la tuberculose. Les Rayons X, qui semblent activer l'infection tuberculeuse, ne changeraient-ils pas d'action sous l'influence de la vitamine D ?

Des essais heureux d'association thérapeutique ont, en effet, été enregistrés dans le traitement des tuberculoses cutanées, en adjoignant à la radiothérapie des irradiations par les rayons ultra-violets. Il était logique d'essayer une semblable action sur les tuberculoses viscérales, en remplaçant l'actinothérapie par l'ergostérine irradiée.

Monsieur le Professeur Bérard, Monsieur le Professeur Cluzet et Monsieur le Docteur Ponthus mirent à notre disposition leurs appareils de radiothérapie à l'Hôtel-Dieu et à la Faculté.

Ils nous donnèrent de nombreux conseils qui nous rendirent de grands services. Qu'ils soient assurés de notre respectueuse reconnaissance.

La Radiothérapie et la tuberculose

Les Rayons X ont été employés dans le traitement de la tuberculose peu de temps après leur découverte en 1895. Il y a encore des discussions sur l'efficacité d'un tel traitement et sur le mécanisme de leur action, et ces discussions se renouvelèrent du fait des modifications dans la technique radiothérapique.

En 1896, Lortet et Genoud arrêtent le développement d'une tuberculose locale chez des cobayes inoculés au pli inguinal avec une trituration de rate de cobaye tuberculeux.

En 1897, Fiorentini et Luraschi, puis Musham montrent que les Rayons X ont une action nette sur les tuberculoses superficielles et locales, mais n'en ont pas sur une tuberculose générale.

En 1898, Rodet, dans la Thèse de Mlle Olgus, conclut que les Rayons X ont un effet favorable sur les lésions ganglionnaires, mais un effet défavorable sur la nutrition et les lésions viscérales.

Bergonié et Tessier montrent que les Rayons X n'ont aucun effet sur la virulence et la structure des bacilles *in vitro*. Puis ils inoculent des cobayes par diverses voies (intrapéritonéale, pleurale et trachéale)

et les soumettent aux R. X. A l'autopsie, la majorité des animaux présentaient une sclérose de la plèvre et un épaissement du péritoine. Les auteurs virent là une réaction de défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse. Ils craignent de l'appliquer à l'homme, en raison d'une altération possible et largement étendue des tissus et aussi de plusieurs observations d'hémorragies intestinales sous l'influence des irradiations. Ils mentionnent aussi la polypnée et l'hypotension artérielle.

Brüning fait une étude comparative du soleil, des R. X et des ultra-violets sur des lapins atteints de tuberculose laryngée. Les meilleurs effets, disent-ils, sont produits par les R. X. Les animaux traités présentent une zone de sclérose entourant les tissus malades ; chez les témoins on ne voit qu'une grosse infiltration et de la nécrose.

Kupperlé et Bacmeister, étudiant la tuberculose pulmonaire des lapins, concluent que les R. X durs, en fortes doses, détruisent la prolifération typique des tissus, qui serait remplacée par du tissu conjonctif. Mais, à l'encontre de ces bons résultats dus aux rayons durs, Stéphan, en 1920, préconise l'usage des R. X, mous, en petites doses, qui accroîtraient la vitalité de la cellule. Il considère la zone épithélioïde du tubercule comme une réaction de défense qui ne doit pas être détruite. A la base de cette théorie, il constatait que les résultats thérapeutiques donnés par les petites doses de R. X mous, fournis par les vieux appareils, étaient, dans l'ensemble, plus favorables qu'avec les grosses doses de R. X filtrés qui vinrent en usage

avec l'emploi du tube Coolidge et les divers perfectionnements de la technique radiothérapique.

Ritter et Moja, en 1923, traitent des cobayes avec des doses variables de R. X. Les résultats les plus favorables sont obtenus avec une dose faible de rayons non filtrés. Ils décrivent une formation de tissu conjonctif autour du foyer tuberculeux. Ces auteurs remarquent toutefois que cette conclusion n'est pas directement applicable à l'homme, en raison de la position relativement superficielle des ganglions atteints chez le cobaye, qui les rend plus accessibles aux doses superficielles des rayons. Ils sont d'accord avec Stéphan : le but de la radiothérapie est de stimuler l'organisme dans sa lutte contre la maladie, et ils recommandent les petites doses.

En général, les expériences citées sont facilement critiquables : le dosage des R. X est inexactement défini, peu d'animaux sont employés, souvent on ne prend pas de groupe témoin. De plus, dans plusieurs expériences, on ne laisse pas s'écouler un temps suffisant pour le développement des lésions tuberculeuses typiques avant de sacrifier les animaux.

Murphy, en 1915, d'après les études sur le rôle des lymphocytes dans les maladies, démontre que par des doses croissantes de R. X, il est possible d'enlever à la souris son tissu lymphoïde, sans effet appréciable sur les autres tissus, ni sur l'état général. Il confirme les résultats de Lewis : la splénectomie, quoique suivie immédiatement d'une réduction de la circulation des lymphocytes, produit, après 19 à 20 jours, une certaine lymphocytose chez 75 à 80% pour 100 des ani-

maux. Murphy inocule des souris splénectomisées et ensuite traitées par les Rayons X avec du Bacille de Koch ; il inocule un deuxième groupe de souris, traitées seulement par les R. X, un troisième groupe de souris uniquement splénectomisées et un quatrième groupe témoin.

Les animaux des deux premiers groupes vécurent en moyenne neuf jours après l'inoculation. Les souris splénectomisées trois semaines et demie avant l'inoculation survécurent en moyenne 36 jours. Les non traitées moururent après 18 jours.

Il conclut que les lymphocytes jouent un rôle essentiel dans la résistance à la tuberculose.

Le travail de Lewis et Margot laissait entrevoir qu'il pouvait y avoir quelques autres facteurs que les lymphocytes dans la résistance des souris à la tuberculose. Après avoir établi le fait que des souris splénectomisées avaient accru leur résistance, ils trouvèrent que cette résistance diminuerait si ces mêmes animaux étaient nourris de rate fraîche. Ils nourrirent divers groupes de souris d'extraits, soit de rate fraîche, soit de foie, soit d'estomac, jusqu'à ce que ces animaux eussent acquis la tolérance contre la réaction toxique que procure une telle nourriture. Ils furent alors inoculés et suivirent le même régime. Tandis que les souris normales mouraient le 2^e jour, les splénectomisées vivaient de 42 à 89 jours. Celles qui étaient nourries de rate fraîche montraient que l'effet de la splénectomie était neutralisé, les extraits de foie et d'estomac ne semblaient produire aucun effet. Lewis suppose qu'il existe une substance dans

la rate dénommée par lui « tuberculosplénatin » et qui rendrait l'animal plus susceptible au bacille de Koch.

En 1916, Morton établit que la radiothérapie à des doses assez fortes diminue le temps nécessaire au développement de la tuberculose. Mc Grath, en 1917, est du même avis et ajoute que l'exposition aux rayons X peut précéder l'inoculation et rendre l'animal susceptible d'un développement très rapide de l'infection tuberculeuse.

Plus récemment, Murphy a montré que des rayons X produits à un bas voltage (trois quarts de pouce d'intervalle d'étincelle dans un tube de verre très fin) augmente le nombre de leucocytes. Cet effet stimulant aurait lieu *in vitro* sur des tissus lymphoïdes, irrigués par du sérum d'animaux irradiés à bas voltage.

En 1927, Frances A. Ford expérimente sur un grand nombre de cobayes à des voltages et sous des filtres différents, et choisit des doses que les cobayes supportent sans perte de poids et sans grand changement dans la formule sanguine. Il montre que les Rayons X amènent une diminution nette dans le nombre des lymphocytes; cette chute serait parallèle à celle des leucocytes totaux.

Ses expériences sont faites avec grand soin et méthode; il conclut qu'avec un dosage de R. X comparable à celui employé chez l'homme, il n'est pas possible d'enrayer ou de retarder le développement de l'infection tuberculeuse chez le cobaye. Il semble que lorsqu'il emploie de grosses doses de rayons, ses

expériences confirment la thèse de Morton : une tendance à un développement précoce de la tuberculose.

Il est clair, d'après les travaux précédents, que l'effet des R. X sur les réactions de défense de l'homme et des animaux est très complexe. Il faut tenir compte : de la susceptibilité de chaque espèce à la maladie, de la nécessité d'irradier le corps entier des petits animaux, et comme partie inhérente le problème de l'évaluation de doses comparables.

De toutes les expériences que nous venons de résumer, les plus récentes (celles de Morton et France A. Ford) semblent montrer que la radiothérapie excite la virulence du bacille de Koch ou favorise l'infection tuberculeuse.

Les expériences, en faveur de la radiothérapie, sont pour la plupart déjà anciennes, elles montrent un effet favorable surtout sur les tuberculoses ganglionnaire, cutanées, mais non sur les viscérales.

L'Ergostérine irradiée

et la tuberculose

En 1929, M. Levaditi, étudiant l'action calcifiante de l'ergostérol irradié dans l'encéphalite chronique du lapin, mentionne des expériences en cours se rapportant à la calcification des lésions tuberculeuses au moyen de la vitamine D. Il publie, les années suivantes, plusieurs travaux sur la question, et il conclut :

« L'ergostérol irradié, administré *per os* à des animaux porteurs de lésions tuberculeuses à évolution lente et offrant une certaine tendance à la guérison spontanée, augmente dans des proportions considérables la calcification de ces lésions. »

Cette calcification résulterait d'un changement dans le métabolisme du calcium et se passerait dans le cytoplasma des cellules bacillifères. Les bacilles de Koch paraissent déformés et prennent mal la coloration. Cette calcification arrêterait le processus de l'infection bacillaire ou du moins empêcherait sa propagation.

M. Levaditi insiste sur ce point : la tuberculose

donnée aux animaux doit avoir une marche très lente.

Plusieurs auteurs ont repris ces travaux, et la plupart confirment les conclusions de Levaditi.

Monsieur le Professeur Policard, en 1930, inocule des cobayes avec une culture qui les tue habituellement en 25 ou 30 jours. Il administre à la série I : 4 mmgr. d'ergostérol par jour, par voie buccale, dès l'inoculation ; à la série II : 5 mmgr. dans les mêmes conditions ; à la série III : 13 mmgr. mais seulement 18 jours après l'inoculation. Il y a des cobayes témoins.

Dans la série I, pas de dépôts calcaires sur les lésions au bout de 2 jours. Dans la série II, après 49 jours, on trouve une calcification intense. Dans la série III, après 48 jours, les lésions étaient calcifiées.

M. Policard conclut que l'ergostérine irradiée amène une calcification des lésions, et qu'il faut une dose minima de 5 mmgr. par jour.

Monsieur le Médecin-Commandant Meersmann, en 1930, donne à des cobayes, inoculés avec le bacille de Koch, 3 gouttes d'ergostérine irradiée par jour. Le cobaye témoin présente de grosses lésions tuberculeuses et meurt en 15 jours. Un cobaye traité dès l'inoculation meurt 6 mois après et présente des lésions disséminées sur tous les viscères, mais d'allure chronique.

Sur un troisième cobaye, qu'il ne traite que 15 jours après l'inoculation, et qui meurt 3 mois après, il trouve des lésions plus graves que chez le deuxième, et d'allure moins chronique.

Le traitement par l'ergostérine doit être, d'après lui, commencé dès l'inoculation.

Spies, en 1930, expérimente sur des lapins et a aussi de bons résultats.

Simmonet et Tauret aboutissent aussi à de semblables conclusions.

D'autres auteurs ont essayé d'employer l'ergostérine irradiée dans la thérapeutique humaine. Ainsi, Malmstren, Villaret, Justin Besançon, Fauvert, von Bergman, Menschel ont eu de bons résultats et enregistrent une augmentation de poids, diminution de la fièvre et des hémoptysies.

Toxicité de l'égostérine irradiée

Cette question a été très étudiée, et si après les premiers travaux de Pfannenstiel, de Kreitmair et Moll, la question était encore discutée, il semble aujourd'hui que nous pouvons manier l'ergostérine irradiée sans grand danger.

Simmonet, Tanret, Fabre, Lavarès, Lesné ont mis au point cette question. L'ergostérine irradiée ne devient toxique pour l'animal qu'à des doses très fortes : 100 à 1.000 fois supérieures aux doses employées habituellement dans la thérapeutique humaine.

Ainsi une dose de 1 centigramme par jour se montre inoffensive chez le cobaye.

Expériences

Nos expériences ont porté sur vingt cobayes divisés en quatre groupes, de telle façon que le poids total de chaque groupe soit sensiblement le même.

Le premier groupe ne fut pas inoculé par le bacille de Koch et était destiné à recevoir un traitement par les Rayons X et l'ergostérine irradiée.

Les trois groupes restants reçurent une injection de 1 cc. d'une émulsion de bacilles de Koch dans du sérum physiologique. Nous avons pris un type de bacilles peu virulents, afin d'avoir une tuberculose à évolution assez lente. La souche bovine « Vallée » fut choisie, et nous en avons émulsionné 2 ôse dans 30 cc. de sérum physiologique. Chaque animal reçut 1 cc. de cette solution en injection dans le pli de l'aîne droit.

Le premier de ces trois groupes (groupe II) servit de témoin ;

Le deuxième (groupe III) fut traité par l'ergostérine irradiée seule ;

Le troisième (groupe IV) fut traité par l'ergostérine irradiée et la radiothérapie.

L'ergostérine irradiée, dont nous nous sommes servis, fut mise gracieusement à notre disposition par la maison Byla. Chaque animal devait recevoir une injection sous-cutanée de un demi centimètre cube

d'irrastérine, représentant 5 mmgr. d'ergostérine irradiée. On fait une injection chaque jour pendant quatre jours, puis les trois jours suivants on laisse les animaux au repos.

Pour la radiothérapie, Monsieur le Professeur Cluzet et Monsieur le Docteur Ponthus mirent à notre disposition un appareil qui devait nous donner des rayons d'intensité moyenne. Avec une longueur d'étincelle équivalente de 12 cm., sous 2 milliampères et avec un filtre d'aluminium de 1 millimètre, nous laissions les cobayes exposés durant un quart d'heure, une fois par semaine. Ils étaient placés à une distance de 67 cm. du foyer de l'ampoule. L'irradiation se faisait sur tout le corps de l'animal.

Dans des expériences précédentes, Monsieur le Professeur Cluzet avait vu que les cobayes supportaient de tels rayons pendant plusieurs semaines sans amaigrissement notable, ni lésions organiques dues aux rayons.

L'inoculation des cobayes fut faite le 16 janvier 1931. Avant de commencer le traitement, nous attendîmes que les cobayes eussent présenté quelques signes de lésions tuberculeuses. Le 27 janvier, ils présentaient à peu près tous des ganglions inguinaux du côté de l'injection, de la grosseur d'une lentille. Nous commençâmes alors l'injection d'irrastérine et la radiothérapie, qui furent continuées durant 8 semaines. Chaque cobaye avait reçu 15 cc. d'irrastérine, c'est-à-dire 15 centigrammes d'ergostérine irradiée.

Les poids furent pris une fois par semaine.

Résultats

Le groupe I supporta le traitement, et on nota une augmentation de poids sensible dans ce groupe. Il n'y eut pas de mort. En moyenne, ces cobayes augmentèrent de 100 grammes en 10 semaines.

Le groupe II, servant de témoins tuberculeux, fut frappé le premier. Dès la deuxième semaine qui suivit l'inoculation, ils maigriront. Les morts s'échelonnèrent de la quatrième semaine à la huitième.

Le groupe III, traité par l'ergostérine seule, montra, au début du traitement, un aspect très favorables. Les cobayes engraisaient assez rapidement. Il y eut une mort assez rapide à la quatrième semaine. La courbe de poids des cobayes restants, quoique toujours ascendante, ne monta plus aussi vite dès la cinquième semaine. Il y eut une autre mort à la neuvième semaine ; les cobayes vivants avaient un aspect sensiblement normal.

Dans ces deux derniers groupes, on trouvait aux deux plis inguinaux des ganglions assez gros, infiltrés. Les cobayes présentaient des chancres d'inoculation de mauvaise apparence.

Dans le groupe IV, les cobayes moururent tous dans les 5^e, 6^e, 7^e, 8^e et 9^e semaines. Ils ne maigrissaient pas aussi vite que les témoins; la perte de poids ne fut pas très grande. Mais ces cobayes avaient un mauvais état général; ils restaient dans un coin de la cage et présentaient une grosse dyspnée. Néanmoins, on remarqua que chez eux les plis inguinaux étaient moins infiltrés, les ganglions étaient plus libres. Les chancres d'inoculation se refermèrent en général.

Les cobayes survivants furent sacrifiés la dixième semaine après l'inoculation.

A l'autopsie, tous les cobayes dans les trois derniers groupes présentaient de grosses lésions tuberculeuses de tous les organes. Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'induration sensible qui puisse nous faire supposer la calcification des organes.

C'est cette constatation qui nous empêcha de faire des examens histologiques que nous avions prévus au début de nos expériences.

Cependant, à un examen attentif, il apparaissait que les cobayes traités par l'ergostérine irradiée et la radiothérapie étaient porteurs de lésions viscérales plus étendues. Les poumons étaient plus souvent et beaucoup plus fortement touchés. Le foie et la rate étaient plus hypertrophiés et les lésions caséuses plus étendues.

Les cobayes, avant leur mort, présentaient d'ailleurs une dyspnée plus marquée que les cobayes des autres groupes.

Ainsi, les cobayes tuberculeux témoins moururent dans l'ensemble un peu, mais très peu, avant les co-

bayes traités par l'association Rayons X et ergostérine ; mais, par contre, ces derniers avaient d'énormes lésions viscérales, plus étendues que celles des témoins.

L'ergostérine seule a accru la durée de survie, mais sans calcification visible, ceci étant vraisemblablement dû à la dose et à la virulence des bacilles injectés.



Conclusions

Nos expériences nous permettent de conclure que :

I. — Elles confirment l'action ralentissante de l'ergostérine irradiée sur la tuberculose expérimentale du cobaye. Cette action, toutefois, est apparue légère, la survie des animaux traités ayant été faiblement augmentée par rapport à celle des témoins.

II. — Elles montrent que l'action aggravante de la radiothérapie sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye, bien connue de par les travaux antérieurs, n'est pas modifiée par l'adjonction d'ergostérine irradiée en injections sous-cutanées. En effet, les animaux traités par l'association radiothérapie-ergostérine irradiée sont morts légèrement après les sujets témoins, mais avec des lésions viscérales plus étendues.

III. — Ces faits semblent devoir déconseiller les tentatives cliniques où l'on pourrait être tenté de joindre l'action calcifiante de l'ergostérine irradiée à l'action désinfiltrante de la radiothérapie : sauf discordance toujours possible entre l'expérimentation et la clinique.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

ARLOING.

LE DOYEN,

Jean LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 Novembre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur et par délégation :

LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

V. GRIGNARD.

Bibliographie

A. — RADIOTHERAPIE

BERGONIÉ. — Rapport sur l'action des R. X sur la tuberculose. *Archives d'électricité médicale*, 1898, t. VI.

BOULAND (R.). — L'actinothérapie indirecte de la tuberculose, *Thèse de Paris*, 1926, n° 221.

BACMEISTER. — Radiothérapie de la tuberculose pulmonaire et intestinale. *Strahlentherapie*, 1921.

FIorentini et LURASCHI. — Influence de la radiothérapie sur la tuberculose expérimentale. *Archives d'électricité médicale*, 1897, t. V.

FORD (Frances). — The effect of Roentgen Rays on the development of tuberculose in guinea pigs. *Radiology*, septembre 1927.)

GASSOUL (R.). — Radiothérapie de la tuberculose pulmonaire à la lumière de nouvelles recherches expérimentales et cliniques. *Annales de Radiologie russe*, 1926, vol. IV.

HIRTZ. — Technique et résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par des doses très faibles de R. X. *La Médecine*, Paris, mai 1928.

HABERLAND. — Action des rayons X sur le bacille de Kock. *Munchener medizinisch Wochenschrift*, août 1921.

KUPPERLÉ. — Radiothérapie et tuberculose pulmonaire, *Strahlentherapie*, 1918,

- LEWIS ET MARGOT. — The function of the spleen in the experimental infection of albino mice with tuberculosis. *Journ. Exper. Medical*, 1915, XXII.
- LORTET ET GENOUD. — Tuberculose expérimentale atténuée par la Radiation Röntgen. *Compte rendu Acad. des sciences*, Paris, 1896.
- MC GRATH. — Experimental production of tuberculosis peritonis in guinea pigs previously exposed to X, rays. *Lancet*, 1917, I.
- MORTON. — A rapid method for the diagnosis of renal tuberculosis by use of X rayed guinea pigs. *Journ. Exper. Medical*, 1916.
- MUSHAM. — Versuche mit Röntgenstrahlen bei experimenteller tuberculose. *Deutsch Med. Wochenschr.*, 1898, XLV.
- MURPHY. — The action of serum from X rayed animals on lymphoid cells in vitro. *Journ. Exper. Medical*, 1922, XXXV.
- Rôle of lymphocytes in experimental tuberculosis in mice. *Med. Revue*, 1915, LXXXVII.
- The biological action of small doses of low frequency X-Rays. *Journ. Exper. Medical*, 1922, XXXV.
- MANFRED FRÄNKEL. — Les R. X dans la lutte contre la tuberculose pulmonaire. *Strahlentherapie*, 1916.
- MANOUKHINE. — Le traitement de la tuberculose par la leucocytolise consécutive à l'irradiation de la rate. *Jouve*, éditeur, 15, rue Racine, Paris, 1922.
- MAURICE PIERRE. — Réflexions à propos du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'irradiation de la rate. *Journal de Médecine de Bordeaux*, avril 1922.
- NASTA ET JOVIN. — Variation du nombre de leucocytes et de la formule leucocytaire chez le cobaye tuberculeux exposé aux Rayons X. *Compte rendu de la Société de Biologie*, Paris, 1929.
- PICHON. — Irradiation de la rate et du poumon dans la tuberculose pulmonaire. *Bulletin de la Société de Radiologie*, janvier 1922.

- STEPHAN. — Action de la radiothérapie sur la tuberculose. *Strahlentherapie*, 1920.
- STEPP-WIRTH. — Radiothérapie profonde dans la tuberculose pulmonaire. *Strahlentherapie*, 1919.
- TRÉMOLIÈRES. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par irradiation directe. *Bulletin de la Société de Radiologie*, février 1922.
- VERDUN ET DAUSSET. — Sur les résultats favorables obtenus par l'irradiation de la rate sur une série de tuberculoses pulmonaires. *Bulletin de la Société de Radiologie*, janvier 1922.

B. — ERGOSTERINE IRRADIÉE

- BAMBERGER. — Therapeutic effects of vigantol on Tuberculosis of enfants. *Deutch. Medic. Woch.*, 1928, n° 26.
- BERGMAN. — *Deutch. Medic. Woch.*, 1929, t. LV.
- DEMOLE. — *Arch. für exper. Pathol. in Pharmakol.*, 1929, t. CXLVI.
- FORD (Frances). — Administration of Viosterol during irradiation of experimental animals. *Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic*, Rochester, avril 30.
- HERZENBERT. — *Bertr. für Pathol. Anat.*, 1929, t. LXXXII.
- KRAUZ FELDER. — Erfahrungen dem ultraviolet bestrahlten Milchpulver Tuberculosen. *Tuberkulose*, München, août 1929.
- KREITMAIR. — *Münch Med. Woch.*, 1928, n° 25.
- LESNÉ. — Inocuité de fortes doses d'ergostérol irradié. *Société de Biologie*, 1929.
- LEVADITI ET LY YAN PO. — Action calcifiante de l'ergostérol irradié. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, t. CI.
- *Presse Médicale*, 1930, n° 11, page 168.
- *Bull. Acad. de Méd.*, 1930, t. CIII.
- *Presse Médicale*, 1930 (décembre), page 1720.

MEUSCHEL. — *Münch. Med. Woch.*, 1930, t. LVII.

MEERSMANN — Action de l'ergostérol irradié sur la tuberculose des cobayes. *Soc. de Biol.*, octobre 1930.

PENAU ET TANRET. — Toxicité de l'ergostérol irradié. *Soc. de Biol.*, 1929 t. 188.

PFANNENSTIEL — *Münch Med. Woch.*, 1928, n° 26.

POLICARD. — Action de l'ergostérine irradiée sur les lésions tuberculeuses des cobayes. *Soc. de Biol.*, 1930, t. CIV.

REYHER. — *Münch Med. Woch.*, 1928, n° 25.

SHOPE. — Influence of cholesterol on experimental tuberculosis. *Journ. Exp. Med.*, septembre 1928.

SIMMONNET ET TANRET. — Toxicité de l'ergostérol irradié. *Soc. de Biol.*, 1929, t. C.

— Action calcifiante de l'ergostérol irradié. *C. R. Ac. des sciences*, 1930, t. CXC.

SPIES. — Influence calcifiante exercée par l'ergostérol irradié sur les lésions tuberculeuses des lapins. *American Journal of Patholog.*, 1930, t. VI.

TAVARÈS. — Action toxique de l'ergostérol irradié. *Soc. de Biol.*, 1929.

VILLARET. — Action de l'ergostérol irradié dans les pleurésies chez l'homme. *Presse Méd.*, 1926, n° 43.

Table des Matières

	Pages
I. — INTRODUCTION	9
II. — RADIOTHERAPIE ET TUBERCULOSE	11
III. — ERGOSTÉRINE IRRADIÉE ET TUBERCULEUSE	17
IV. — EXPERIMENTATION. RESULTATS	21
V. — CONCLUSIONS	27
VI. — BIBLIOGRAPHIE	29
